

Wirkung der Zytostatica auf Tumoren der oberen Luftwege

von

Manfred Weidenbecher
aus Sonneberg

1965

1984 № 171

Aus der Universitätsklinik
für Hals-Nasen-Ohren
Erlangen - Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Theissing

Wirkung der Zytostatica auf Tumoren der oberen
Luftwege

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Manfred Weidenbecher

1965
Erlangen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. med. W. D. Keidel

Referent: Prof. Dr. med. G. Theissing

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Februar 1965



Wohl keiner Krankheit stehen wir trotz aller Forschung noch so machtlos gegenüber wie den bösartigen Neubildungen des menschlichen Organismus. Betrachten wir heute eine Statistik über die Verteilung der jährlichen Todesfälle in Deutschland, so findet man an erster Stelle mit 24,6 % die Herz- und Kreislauferkrankungen; schon an zweiter Stelle folgen mit 20,5 % die bösartigen Tumoren. Während z.B. andere große Geiseln der Zivilisation wie TBC und Poliomyelitis ständig im Abnehmen begriffen sind, nehmen die bösartigen Tumorerkrankungen laufend zu. Nach neueren statistischen Angaben sterben von 100.000 Einwohnern 20 an malignen Erkrankungen, auf die gesamte Weltbevölkerung umgerechnet sind es jährlich annähernd 3.000.000 Tote. Diese ständig steigende Zahl dürfte ihre Ursachen in der Zunahme der verschiedensten Reize, denen wir im Laufe eines Lebens ausgesetzt sind, haben. Es sind dies vor allem chemische Agenzien, besonders ionisierende Strahlen neben thermischen und mechanischen Reizen, die zwar in minimalen Dosen, aber kumulierend auf unseren Organismus einwirken. K.H. BAUER faßte alle diese carcinogenen Stoffe unter dem Begriff der "Syncarcinogenese" zusammen, wodurch die normale Zelle in eine glykolytische → latente Krebszelle → in die Krebszelle übergeht. Die Reize sind zwar verschiedenster Art, doch die Endstation, die Zelle, bleibt. Sie alle legen eine gemeinsame Endstrecke zurück und das Ergebnis ist eine Zelle, die sich durch einen Defekt in ihrer Spezifität, einen Verlust an Eigenschaften auszeichnet, also zu einer Zelle wurde, die keinen regelnden Einflüssen unseres Organismus mehr unterliegt, sondern unkontrollierbar in einen Teilungsstrudel gerät, in dem sie sich

ständig vermehrt. Aus einer differenzierten Zelle wurde eine primitive glykolytische Zelle mit irreversiblen Veränderungen. Der Grund, daß ständig neue Krebszellen mit jetzt den gleichen Eigenschaften entstehen, liegt wahrscheinlich in einem Defekt an den Nucleinsäuren, die als Erbmasse auf die Tochterzellen übertragen werden. Es stellen sich Defekte in der organspezifischen Funktion ein und machen die Zellen unabhängig vom physiologischen Wachstum. Daß dies aber nicht gänzlich unabhängig erfolgt, zeigt uns die Wirkung der Sexualhormone, z.B. auf das Prostata- oder Mammacarcinom, die mehr als nur eine Substitution darstellt.

Da von den herkömmlichen Methoden der Krebstherapie, nicht nur in unserem Fachgebiet, sowohl in operativer als auch in strahlentherapeutischer Hinsicht keine grundlegenden Verbesserungen mehr zu erwarten sind, liegt heute unsere einzige Hoffnung in der Chemotherapie der bösartigen Erkrankungen, wie sie mit der Hormonbehandlung ihren Anfang nahm. Für diese Chemotherapeutica, die seit langem, nicht nur als Heilmittel z.B. bei Gicht, sondern auch im Krieg als Senf- oder Kreuzgas bekannt sind, prägte HEILMEYER den Begriff "Zytostatica". Viel wurde in den letzten Jahren über diese Substanzen geforscht und geschrieben, große Hoffnungen mußten wieder begraben werden, und man muß sich auch heute noch vor Augen halten, daß wir uns mit der Chemotherapie maligner Geschwülste noch in der "vor Koch Aera" befinden. Was bis 1932 für die Radiologie galt, gilt auch heute noch für die Zytostatica, denn bis jetzt konnte noch kein Mensch durch diese Mittel allgemein geheilt werden.

Das einzige, was in den letzten Jahren verbessert werden konnte ist die Verträglichkeit, die eine höhere Dosierung ermöglichte, die Nebenwirkungen verringerte und so doch indirekt dem Kranken in mancher Hinsicht einen Vorteil bringt. In der entscheidenden, der kanzerotoxischen Wirkung, sind wir in der Human-Medizin nicht viel weiter gekommen.

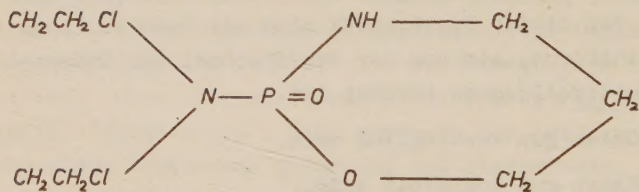
Wenn wir uns entschließen, einen Tumor mit Zytostatica zu behandeln, dann müssen bestimmte Forderungen an diese Mittel gestellt werden, um ihre Anwendung zu rechtfertigen:

- 1.) Sie müssen geringmöglichste allgemeintoxische Wirkung besitzen, d.h. geringmöglichste Schädigung der Normalzelle bei größtmöglicher Schädigung der Tumorzelle.
- 2.) Die Affinität zur malignen Zelle soll möglichst groß sein. Von dieser Eigenschaft sind wir noch so lange weit entfernt, als uns der Stoffwechsel der Tumorzelle nicht vollkommen bekannt ist.
- 3.) Sie müssen gut verträglich sein.
- 4.) Sie müssen gut dosierbar sein.
- 5.) Ihre Nebenwirkungen müssen erträglich und beherrschbar sein.
- 6.) Die Resistenz der Tumorzelle soll möglichst spät auftreten.

Mit einer zytostatischen Tumorbehandlung begannen wir 1960,

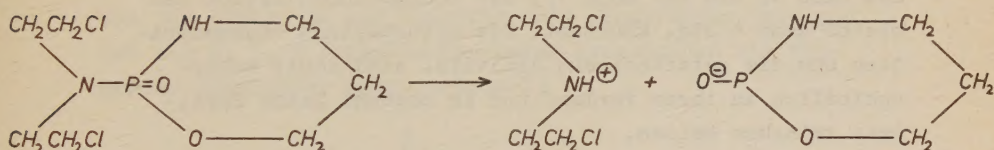
verwandten anfangs das Präparat E 39 von den Bayer-Werken, später dann das Endoxan der Asta-Werke, und in den letzten drei Jahren ausschließlich das weiterentwickelte E 39, das Bayer-Präparat Trenimon. Ein Urteil über die Wirkung der Zytostatica wäre nicht vollständig ohne Kenntnis ihres Chemismus und ihrer Wirkung auf die Krebszelle. Wie die Präparate Endoxan und Trenimon gehören die Zytostatica alle zur großen Gruppe der alkylierenden Substanzen.

Endoxan ist ein N, N-bis-N, O propylenphosphorsäurediamid, mit der chemischen Formel



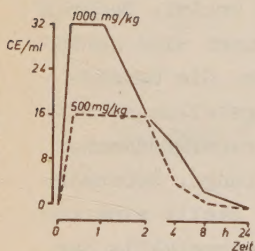
und gehört zur Gruppe der cyclischen Stickstoff-Lost-Phosphamidester. Durch die Einführung der elektrophilen Phosphoryl-Gruppe hat es seinen Lostcharakter weitgehend verloren. Seine hohe Reaktivität beruht auf der β -Stellung der Chloratome am Loststickstoff. Die Basi-

zität konnte durch die Verknüpfung mit einem elektro-
negativen Phosphamidrest aufgehoben, und damit die
Reaktivität der Cl-Atome an der Lostgruppe stark he-
rabgesetzt werden. Endoxan selbst ist ein zytostatisch
inaktives Trägermolekül, das erst durch die Spaltung:

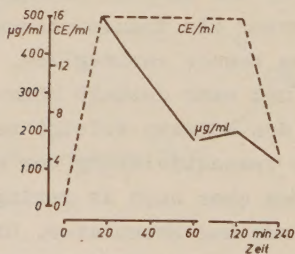


des Phosphamids, des NH-Lostbruchstückes, wieder ba-
sisch wird; dieses wird durch die hydrolytische Cl-Ab-
spaltung "gegiftet". DUCKREY gelang es, Endoxan so zu ver-
ändern, daß es oral oder i.v. gegeben, zytostatisch völlig
unwirksam als Transportform im Organismus kreist. Dadurch
ist es besser verträglich, die Nebenwirkungen sind gerin-
ger, und kann deshalb höher dosiert werden. Die Umwand-
lung des Endoxan erfolgt nach heutigen Vorstellungen mit
einer Praeaktivierung vor allem in den Lebermikrosomen,
daneben aber auch in geringerer Menge in Lunge, Nebennie-
renrinde und Muskulatur. Diese Umwandlung stellt eine en-
zymatische Oxydation des ringförmigen Trägermoleküls dar
und ist ein O₂ und TPNH abhängiger und verbrauchender
Stoffwechselvorgang. Hemmt man nämlich die Mikrosomen, so
kommt es zum Absinken der zytostatischen Aktivität des En-
doxans im Serum. Das Aktivierungsprodukt erst, welches im

Urin, Leber und Galle vermehrt angereichert und ausgeschieden wird, wirkt im Organismus zytostatisch = Wirkform. Das Maximum der zytostatischen Aktivität erreicht Endoxan nach ca. 15 min, bleibt ca. 90 min konstant, und ist nach 4 Std. auf 50 % des Ausgangswertes abgesunken und nach 24 Std. nicht mehr nachweisbar. Die Konzentration im Serum fällt aber schon nach ca. 15 min stark ab, hat nach 40 min nur noch 1/3 der Höchstkonzentration und bleibt dann 4 Std. konstant. Die zytostatische Konzentration und die zytostatische Aktivität sind somit unterschiedlich in ihrem Verlauf und es besteht keine Parallele zwischen beiden.



Zytostatische Aktivität von Endoxan im Blutserum von Ratten.

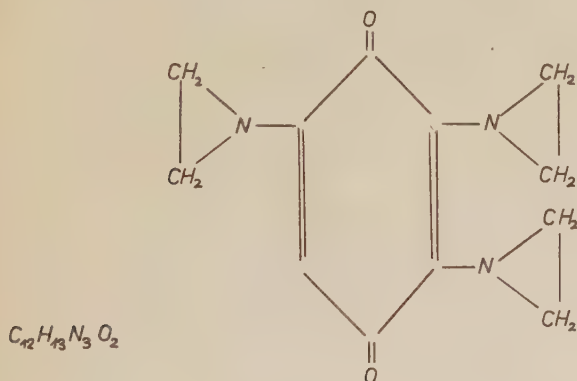


Konzentration von Endoxan sowie zytostatische Aktivität im Blutserum von Ratten.

— = Endoxan, ---- = zytost. Aktivität.

Diese Entwicklung des Transport/Wirkformprinzips führte aber nur zu einer relativen Selektivitätszunahme dadurch, daß in der Krebszelle wahrscheinlich die Umwandlung von Transport- in Wirkform schneller als in der normalen Zelle verläuft und dadurch seine cancerotoxische Wirkung besonders stark entfalten kann.

Das von DOMAGK in die Tumorthherapie eingeführte Trenimon ist ein 2, 3, 5 Trisaethylen-imino-benzochinon mit folgender chemischer Strukturformel:



Das Molekül besteht aus zwei antineoplastisch wirkenden Substanzen:

- 1.) Aus der Iminogruppe.
- 2.) Aus dem Benzochinonring.

Trenimon besitzt eine hohe zytostatische Aktivität und ist durch einen unmittelbaren Wirkungseintritt ausge-

zeichnet, so daß kein Um- und Abbau nötig ist, um seine Wirkung zu entfalten. Es hat bei genauer Dosierung eine günstige therapeutische Breite mit geringeren Nebenwirkungen. Während Endoxan verhältnismäßig hoch dosiert werden muß, sind von Trenimon nur geringe Mengen nötig, um den gleichen Einfluß auf die Zelle zu haben. Der Weg, über den die Wirkung zustande kommt, ist bis heute noch nicht vollständig geklärt. Immerhin findet man eine Beeinflussung des Zellstoffwechsels parallel mit der zytostatischen Wachstumshemmung, und es ist noch nicht sicher, ob die Zytostatica im Sinne der Zellteilungshemmung wirken. Der erste Schritt dazu ist die Anlagerung eines H^+ Ions, wodurch es ein schwachsaures pH bekommt. Vielleicht beruht auf diesem Punkt ein Teil der Tumorselektivität, da in der malignen Zelle auf Grund ihrer vermehrten Milchsäurebildung der pH niedriger liegt als in der normalen Zelle. Über die Frage, wodurch die Zytostatica auf die Zellen wirken, und welches die hieraus resultierenden morphologisch faßbaren Folgen sind, wurden viele Theorien aufgestellt und sind wieder in Vergessenheit geraten, und bis heute verfügen wir nur über mehr oder weniger begründete Arbeitstheorien. In der Chemotherapie des Krebses spielen zur Zeit vier verschiedene Substanzen eine Rolle:

- 1.) Die Antimetaboliten, z.B. die Purinsäureantagonisten. Sie haben in ihrer chemischen Struktur große Ähnlichkeit mit normalen Zellbestandteilen, lagern sich also in die Zelle ein, und leiten dadurch ähnlich den Sulfonamiden den Stoffwechsel fehl. Sie finden bevorzugt bei akuten Systemerkrankungen Anwendung.

- 2.) Die Hormontherapie ist z.B. beim metastasierenden Prostatacarcinom jeder anderen Therapie überlegen, muß allerdings so hoch dosiert werden, daß ihr nicht der Effekt einer Substitution zukommt.
- 3.) Die Antibiotica, z.B. das Actinomycin, stehen noch am Beginn ihrer Entwicklung.
- 4.) Die Zytostatica finden heute die am weitesten verbreitete Anwendung in der Therapie der bösartigen Tumoren.

Welche Charakteristica unterscheiden nun die Tumor- von der Normalzelle:

- a) die unkontrollierte Vermehrung
- b) die schnelle und amitotische Zellteilung
- c) der glykolytische Stoffwechsel: gerade in diesem Punkt versucht jede Chemotherapie maligner Erkrankungen einzusetzen.

Durch die ständige Vermehrung hat die maligne Zelle einen hohen Bedarf an Nukleinsäuren und gerade die Hemmung

- 1.) der Nukleinsäuresynthese ist eine wesentliche Wirkung der antineoplastischen Substanzen. Zum anderen fanden HOLZER, JÜHLING u.a. eine nahezu spezifische Art der Energiegewinnung der malignen Zelle, nämlich den vorwiegend glykolytischen Stoffwechsel. Dieser ist jedoch nicht ein spezifischer Vorgang der Tumorzelle, sondern kennzeichnend für jedes proliferierende Gewebe. Die Zytostatica hemmen die aerobe Glykolyse,

über

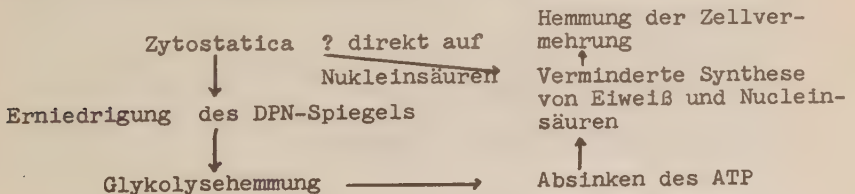
- 2.) einer Verminderung des Diphosphorpyridinnukleodits, woraus die Tumorzelle ihre Energie gewinnt.
- 3.) Nach BIERLING werden schließlich fast alle Oxydationsvorgänge in der Zelle gehemmt.
- 4.) Durch ihre Wirkung auf die Polypeptidketten am Kern (Kerngift), ihre Wirkung auf die Mitochondrien im Zellplasma (Plasmagift) und schließlich durch die Wirkung auf die Zellhüllen (oberflächenaktive Substanzen) kommt es zur Änderung des gesamten Stoffwechsels.

Den gangbarsten Weg der Chemotherapie, die Tumorzelle zu schädigen, wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich beurteilt. PÜTTER sieht ihn entweder in der Hemmung der Hexokinase-Reaktion, oder in der Hemmung der phosphorylierenden Dehydrogenisierung des Glyzerinaldehyds. BURK mißt der Glykolysehemmung durch die Hemmung der Hexokinase grose Bedeutung bei und sieht eine Möglichkeit, die Hexokinase unwirksam zu machen, in der Beseitigung des Co-Faktors des ATP. In seinen Versuchen sah er unter Trenimon eine geringe, aber inkonstante Aktivierung der Hexokinase und ATPase. Nach Meinung anderer Autoren reicht dies jedoch nicht aus, um damit die Glykolysehemmung zu erklären. Da die normale Zelle und die maligne Zelle in einem Punkt ihres Stoffwechsels, nämlich der aeroben Glykolyse, sich besonders unterscheiden, sehen viele Autoren darin den entscheidenden Angriffspunkt

jeder Chemotherapie. Die Ursache dieser Glykolysehemmung liegt wahrscheinlich

- 1.) in der Erniedrigung des Gehaltes der Tumorzellen an dem für zwei glykolytische Teilreaktionen erforderlichen Co-Ferment, dem DPN (= Codehydrase 1). Die Folge der Glykolysehemmung ist damit eine Erniedrigung des ATPreservoirs, dem wichtigsten Faktor für die Zellvermehrung. Ob eine DPN-Senkung und die damit verbundene Störung des Energiestoffwechsels als eigentlich zytostatische Wirkung anzusehen ist, ist deshalb von Bedeutung, weil sie Zeichen der eingetretenen Tumorzellschädigung ist.
- 2.) Abgesehen von dieser speziellen Beeinflussung gibt es vielleicht auch eine direkte Wirkung auf den Energiestoffwechsel, etwa durch die direkte Einwirkung auf die Nukleinsäuren.
- 3.) Andere Autoren wieder sehen einen Angriffspunkt in der Beeinflussung der Ribonucleinsäuren im Zellkern. RNS ist notwendig für die Regelung des Gesamtstoffwechsels, so daß Störung von Ferment und Cofermentsynthese zwanglos auf eine quantitative und qualitative Verminderung des Kern RNS zurückgeführt werden kann.

In einem Schema zusammengefaßt stellt man sich die Wirkung der Zytostatica folgendermaßen vor:



Die Voraussetzung für die Wachstumshemmung ist also:

- 1.) Hemmung der Energiegewinnung durch Atmung und Glykolyse.
- 2.) Hemmung der Vermehrung des genetischen Materials der DNS-Stoffe.
- 3.) Hemmung der Proteinsäuresynthese.
- 4.) Direkte Hemmung der Zellteilung in der Interphase.

Die Unterbindung einer dieser Faktoren, z.B. ein kleiner Eingriff in der Nukleinsäuresynthese, hat eine große Wirkung auf die Zelle zur Folge und führt zur Zytostase, also zur Hemmung der Zellvermehrung, da sie einen Eingriff in eine lebenswichtige Funktion der Zelle darstellt. Die Zytostatica setzen nach Meinung vieler Autoren in der Interphase, d.h. zwischen zwei Zellteilungen, am Ruhekern ein. Der sichtbare Effekt sind Chromosomenbrüche, Verklebungen, Neuarrangierungen, und dies wiederum führt zu einem veränderten genetischen Material. Durch ihre Wirkung am N₇ des Guanins führen die alkylierenden Substanzen zu einem Abfall des DPN, während es bei therapieresistenten Tumoren zu keinem Abfall und keiner Hemmung der DPN-Synthese kommt.

Welche Veränderungen findet man nun ausgelöst durch Stoffwechseldysregulation und Hemmung der Atmung an der Tumorzelle? Das Ausmaß des sichtbaren Effektes ist eine Funktion von Zeit und Dosierung, von Art des Tumors und evtl. eingetretener Resistenz.

- 1.) Metachromasie der Zelle.
- 2.) Abnahme des Serotoningehaltes.

- 3.) Vakuolen.
- 4.) Vermehrt 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin.
- 5.) Vermehrte Serotoninausscheidung.
- 6.) Zellödem.
- 7.) Hydropische Zelldegeneration.
- 8.) Zelltod.

Die Wirkung des Chemotherapeutikums ist weniger abhängig von der chemischen Struktur, als von der Aktivierbarkeit im Organismus. Viele der zytostatisch wirksamen Moleküle gehen biologisch unbedeutende Reaktionen z.B. mit dem Protein des Zytoplasmas ein. Nach ALEXANDER u.a. gelingen aber nur extrem wenige Alkylierungsvorgänge, so daß JORDAN in Analogie zur Treffertheorie bei Strahlen, von "Treffergiften" spricht. Nach FEINE und SCHMIDT sieht man den Effekt an den Nukleinsäuremolekülen, an denen es zu Veresterungen mit Phosphatgruppen, zu Viscoseänderungen der DNS-Stoffe, zu inter- und intrazellulären Querverbindungen, zu Vernetzungsvorgängen und schließlich zur Gelbildung kommt.

Im Rahmen des gestellten Themas beschränkten wir uns im wesentlichen auf die häufigsten in unserem Fachgebiet vorkommenden bösartigen Tumore der oberen Luftwege. Im Einzelnen waren es 25 Stimmband-, 11 Hypopharynx-, 11 Nasenrachenraum-, 9 Tonsillen-, 5 Oberkiefer-, 3 Zungengrund-Carcinome und 2 Struma maligna, die in den Larynx eingebrochen waren. Von den insgesamt 66 bösartigen Neubildungen waren histologisch verifiziert: 51 Plattenepithelcarcinome, 10 Retothelsarkome, 2 Spindelzellcarcinome, 1 Lymphosarkom und 2 solide Carcinome der Struma. Die Tumoren der Stimmblätter, des Hypopharynx, des

Zungengrundes und des Oberkiefers waren durchweg teils verhornende, teils nichtverhornende Plattenepithelcarcinome, mit Ausnahme eines Spindelzellsarkoms. An den Tonsillen und im Nasenrachenraum waren es 12 Retothelsarkome, 1 Spindelzellsarkom, ein differenziertes Carcinom, 1 Lymphosarkom, und 5 Plattenepithelcarcinome an den Tonsillen. Die Patienten kamen in sehr unterschiedlichem Alter, Stadium des Tumors und Allgemeinzustand zur stationären Aufnahme. Unter den 66 Patienten waren 54 männliche und 12 weibliche, der jüngste war 17 Jahre, mit einem großzelligen solid wachsendem Carcinom im Nasenrachenraum, der älteste 93, im Durchschnitt 60,5 Jahre alt. Bei einer Gruppe war das Malignom noch auf den Ausgangspunkt beschränkt, makroskopisch, palpatorisch und klinisch war noch kein Anhalt für eine Metastasierung in die zugehörigen ableitenden Lymphknotengebiete festzustellen. Bei der zweiten Gruppe zeigte sich eine ausgedehnte Metastasierung in die regionalen Lymphgebiete, und bei einer dritten Gruppe war neben einem ausgedehnten Primärtumor und einer ausgedehnten Metastasierung der Allgemeinzustand so stark reduziert, daß primär eine chirurgische Therapie nicht in Betracht kam und wir gezwungen waren, konservativ vorzugehen. Da in der Tumorbehandlung kein allgemein-gültiges Schema angewandt werden darf, richtet sich unsere Behandlung nach folgenden Gesichtspunkten:

- 1.) Histologie des Tumors.
- 2.) Sitz des Tumors.
- 3.) Alter und Allgemeinzustand des Patienten.
- 4.) Ausdehnung des Tumors und evtl. Metastasen.

Von der Erfahrungstatsache geleitet, daß nur eine radikale chirurgische Entfernung des Primärtumors und regionaler Lymphknoten den Patienten eine Überlebenschance bietet, waren wir stets bestrebt, den Tumor zuerst operativ so radikal als möglich anzugehen. Eine Ausnahme machten wir bei den unreifzelligen Neoplasmen des lymphatischen Systems und seiner Matrix, die erfahrungsgemäß gut auf eine Radiatio ansprechen. Hier gingen wir dann, falls der Tumor auf die Röntgenstrahlen keine Einschmelzungstendenz zeigte und der Patient nicht zu alt war, chirurgisch vor. Wir strebten eine frühzeitige und totale Entfernung des Tumors an, weil die Malignome des Larynx spät, die des Hypopharynx aber bekanntlich sehr früh metastasieren und die Recidivhäufigkeit, die bei Larynxcarcinomen zwischen 20 und 30 % und bei Hypopharynxcarcinomen zwischen 50 und 60 % liegt, sehr hoch ist. Viele Autoren sehen den Grund einer frühzeitigen lymphogenen und haematogenen Metastasierung darin, daß die Organe der oberen Luftwege ein funktionell verbundenes System sind, d.h., sie sind beim Sprechen, Schlucken und Räuspern usw. ständig in Funktion. Verschiedentlich konnte nachgewiesen werden, daß der krebserkrankte Organismus nicht generell in der Lage ist, auch nur kleinste instrumentell, haematogen oder lymphogen verschleppte Zellkomplexe unschädlich zu machen. Nach COLE u.a. erfolgt besonders bei der Skelettierung des Kehlkopfes eine Tumorzellausschwemmung und sie fanden, daß 17 bis 30 % mehr Krebszellen während und nach einer Operation im Blut zu finden sind, als bei nichtoperierten Patienten. Aus dieser Kenntnis heraus mußten zusätzliche Maßnahmen ergriffen werden, um

- 1.) eine Ausschwemmung zu verhindern,
- 2.) evtl. zurückgebliebene Krebszellnester zu vernichten,
- 3.) ausgeschwemmte Zellen unschädlich zu machen.

Beim Angehen einer haematogenen Aussaat spielen verschiedene Dinge eine Rolle, z.B. lokale Abwehrvorgänge oder Milieueinflüsse, und in dieser kritischen Phase müssen sich die Krebszellen diesen Abwehrvorgängen gegenüber behaupten, weshalb berechnete Hoffnung besteht, daß sie zu diesem Zeitpunkt therapeutisch leichter anzugreifen sind. Den Punkt 1. und 2. versuchten wir bis vor Jahren durch eine praeoperative Vorbestrahlung und später durch eine praeoperative Chemotherapie zu erreichen. Die praeoperative Radiatio sollte die Tumorzellen devitalisieren und abführende Lymph- und kleine Blutgefäße veröden. SCHWAB konnte aber in neuesten Versuchen mittels i.v. gegebenem ^{198}Au nachweisen, daß die Bestrahlung am Hals zu keiner Lymphblockade führt. Gemeinsam mit anderen Autoren sind wir der Meinung, daß dadurch die Recidivhäufigkeit nicht gesenkt werden konnte. Ein anderer eingeschlagener Weg war, praeoperativ so hohe Strahlendosen bis zu Tumorvernichtungsdosen anzuwenden, daß sie imstande waren, den Tumor zum Einschmelzen zu bringen. Daß dies nicht die endgültige Lösung des Problems brachte, ist daran ersichtlich, daß sich dieses Vorgehen wegen der großen Nebenwirkungen nicht durchsetzen konnte; außerdem traten noch weitere neue Schwierigkeiten auf wie:

- a) postoperative Wundheilungsstörung durch verminderte Blutversorgung,
- b) Erschwerung des operativen Vorgehens in dem vernarbten Gebiet,
- c) körperliche und seelische Belastung des Patienten,
- d) verlorengegangene Zeit wegen evtl. aufgetretener Strahlenresistenz.

Heute gehen wir Punkt 2. und 3. durch zwei Maßnahmen an:

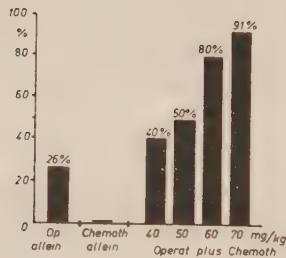
- 1.) durch postoperative Nachbestrahlung,
- 2.) durch die Chemotherapie.

Wir entschieden uns für diese Methoden um a) bei der Operation nicht erfaßte Krebszellen später durch Strahlen- bzw. Chemotherapie zu vernichten und b) um ausgeschwemmte, im Blut kreisende oder schon haften gebliebene Zellen durch die Chemotherapie zu vernichten.

Röntgenologie und Operation stehen an der Grenze ihrer technischen Möglichkeiten, und die einzige Hoffnung sehen wir heute in der Chemotherapie der malignen Tumoren mit Zytostatica, um über eine Fünfjahrsheilung von 20 bis 30 % aller bösartigen Neubildungen hinauszukommen. Mit der Chemotherapie versuchen wir nicht nur den Primärtumor, sondern auch die Metastasen zu beeinflussen. Diese Bestrebungen begannen Anfangs der vierziger Jahre in Deutschland und Amerika, als Versuche mit den damals noch stark toxischen Lostverbindungen gemacht wurden.

Die Wahl unseres therapeutischen Vorgehens richtete sich abgesehen vom Stadium des Malignoms und vom Allgemeinzustand des Patienten, im wesentlichen nach der Histologie des Tumors, da, wie bekannt ist, histologisch verschiedene Tumoren unterschiedlich reagieren, und selbst histologisch gleichartige nicht immer auf dieselbe Therapie gleichgut ansprechen. Handelte es sich um ein Plattenepithelcarcinom bei gutem All-

gemeinzustand des Patienten, so gibt es nach unseren Erfahrungen nur dann eine erfolgreiche Therapie, wenn der Primärtumor und seine Metastasen chirurgisch total entfernt werden konnten. In den Jahren 1961 und 1962 hatten wir in der Absicht, ausgeschwemmte Zellen chemotherapeutisch zu vernichten, der Operation und Nachbestrahlung eine hochdosierte zytostatische Therapie vorausgeschickt, und eine zytostatische Medikation der Operation folgen lassen. Unsere therapeutischen Hoffnungen wurden von folgenden Tierversuchen getragen. So wurde das DS Sarkom der Ratte in einem Teil der Fälle nur operativ, im anderen operativ und chemotherapeutisch behandelt. Es zeigte sich bei alleiniger chirurgischer Therapie eine 25 %ige Heilung und bei operativer und Chemotherapie eine über 90 %ige Heilung.



Wirksamkeit der Kombination Operation plus
Chemotherapie am DS-Karzinom der Ratte

Nach Berichten in der Literatur konnten mehrfach bösartige Geschwülste allein durch Chemotherapeutica im Tierversuch geheilt werden. Ein Vergleich der Ergebnisse von Tier und Mensch läßt erkennen, daß die Erfolge im Tierversuch nur unter Vorbehalt mit denen der Humanmedizin gleich zu setzen sind und bis jetzt nur zu Hoffnungen Anlaß geben. Heute sind wir von einer zytostatischen Vorbehandlung wieder abgekommen, da, zwar selten, postoperativ Hypopharynx-fisteln (zwei) auftraten, und wir vor allem keine Senkung der Recidivquote verzeichnen konnten. Das Auftreten von Recidiven und Metastasen bei $\frac{1}{3}$ aller unter zytostatischem Schutz durchgeführten Laryngektomien läßt auch nach Ansicht anderer Autoren die Frage berechtigt erscheinen, ob eine Recidivvermeidung mit den heutigen Mitteln überhaupt möglich ist. Wir sind jetzt dazu übergegangen, wenn es die Ausdehnung des Tumors und der Allgemeinzustand des Patienten erlauben, an erster Stelle den operativen Eingriff zu setzen, und ihm eine Radiatio in einer Dosis, je nach Art des Tumors, von durchschnittlich 4.000 bis 5.000 R folgen zu lassen. Zwar kam es in drei Fällen von Kehlkopfneoplasma nach Totalexstirpation und einer zytostatischen Nachbehandlung innerhalb zweijähriger Beobachtungszeit nicht zu einem Recidiv, doch möchten wir darin noch keinen Beweis der Wirksamkeit eines Zytostaticums sehen, da ja die Möglichkeit bestand, daß der Tumor mit den evtl. befallenen Lymphknoten radikal entfernt worden war. Kam es zum Recidiv, dann richtete sich jedes weitere therapeutische Vorgehen nach dem Allgemeinzustand des Patienten und der Ansprechbarkeit des Tumors. Wenn möglich, strebten wir eine operative Revision des Recidives an und ließen dieser Radiatio und Chemotherapie folgen. Manchmal lehnten die Patienten einen operativen Eingriff ab, oder der Allgemeinzustand war so schlecht, daß nur eine konservative Therapie in Frage kam. Nur, wenn der

Zustand des Patienten für eine Bestrahlung zu schlecht war, oder der Tumor darauf nicht ansprach, setzten wir ausschließlich Zytostatica zur Therapie ein. In den ersten Jahren verwandten wir das von den Asta-Werken entwickelte Endoxan in einer Dosierung von 50 bis 100 mg, die per os bis zu einer Gesamtdosis von 6 bis 8 g gegeben wurde. In allen Fällen von Plattenepithelcarcinomen zeigte sich weder am Tumor noch an den Metastasen eine Reaktion; wir sahen weder eine Einschmelzung noch wurde der Tumor weicher. In den letzten Jahren behandelten wir unsere Patienten ausschließlich mit dem Bayer-Präparat E 39, später mit dem im Tierversuch stark cancerotoxisch wirkenden Trenimon. Die Dosierung machten wir abhängig von vorhergegangenen therapeutischen Eingriffen. War keine andere Behandlung vorausgegangen, so verabreichten wir in den ersten Tagen 3 mal 1 Kapsel zu 0,5 mg oder eine Ampulle zu 0,2 mg pro die, um dann auf 1 Kapsel pro die und später auf 3mal 1 Kapsel pro Woche zurückzugehen, sobald die Leukozyten absteigende Tendenz erkennen ließen. Waren andere therapeutische Eingriffe wie Operation oder Radiatio vorausgegangen, so dosierten wir niedriger, doch unter Berücksichtigung der von DUCKREY angegebenen tierexperimentellen Untersuchungen, nachdem die Heilungsaussichten der Chemotherapie der Größe des Tumors indirekt proportional sind, genügend hoch. Wir begannen nach der Bestrahlung mit einer Kapsel/die, gingen frühzeitig auf 2 bis 3 Kapseln/Woche und dann bald auf eine Kapsel/Woche zurück und empfahlen diese Medikation über längere Zeit, unter Blutbildkontrolle jeden zweiten Tag, dem Hausarzt. Wir beabsichtigten, mit hohen Anfangsdosen und einer niedrigen Langzeittherapie ein Gleichgewicht zwischen Neubildung und Zerstörung von Tumorzellen (= kanzerostase)

herbeizuführen. Wenn wir heute eine zytostatische Therapie beginnen, dann müssen wir uns im klaren sein, daß alle Substanzen, die sich in der Chemotherapie des Krebses als wirksam erwiesen haben, ähnlich den Röntgenstrahlen selbst auch kanzerogen wirken. Es besteht somit ein fließender Übergang von kanzerotoxischer in kanzerogene Wirkung. Solche Stoffe, die an Organen und Geweben Veränderungen hervorrufen, die man von denen einer Strahlenwirkung nicht unterscheiden kann, bezeichnet man als radiomimetische Substanzen. Sie ähneln energiereichen Strahlen in ihrem zellulären biologischen Effekt, in der kanzerogenen, mutagenen und vor allem in der proliferationshemmenden Wirkung, deren Erfolg z.B. Chromosomenbrüche und Verklebungen sind.

Heute wenden wir Zytostatica alleine nur noch in den Fällen an, in denen jede andere Therapie versagt, der Allgemeinzustand zu schlecht war, oder der Patient Operation und Radiatio verweigerte und es so keine weitere Möglichkeit mehr gibt, ihm zu helfen, und dem Arzt den Vorwurf zu ersparen, etwas zum Wohl des Patienten versäumt zu haben. Bei soliden Tumoren konnten wir in keinem einzigen Fall den Patienten allein durch Zytostatica weder das Leben erhalten noch den Tumor am Weiterwachsen hindern, noch ein Recidiv vermeiden. Was wir erreichten, war bei weit fortgeschrittenen, metastasierenden Neoplasmen eine vorübergehende allgemeine subjektive Besserung. Sie nahmen anfangs an Gewicht zu, und zur Schmerzlinderung konnte der Bedarf an Analgetica reduziert werden. Der subjektive Zustand konnte in sechs Fällen bis kurz vor dem Tod so günstig beeinflußt werden, daß die Patienten ohne langes Siechtum dann relativ schnell ad exitum kamen. In keinem der Fälle konnten wir den Beweis erbringen, durch Zytostatica allein eine Verlängerung des Lebens er-

reicht zu haben. Zu den gleichen Schlüssen gelangten auch andere Autoren wie ROMIEU, GARY, LORZON u.a., während HAAS aus früherer Zeit den Wachstumsstillstand eines Plattenepithelcarcinoms am Kehlkopf beschrieb. In neuester Zeit kommt er allerdings bei 76 mit Trenimon behandelten Fällen, bei denen sich ebenfalls keine Besserung zeigte, zu dem gleichen Ergebnis, daß der Chemotherapie maligner Tumoren im HNO-Bereich mit den heute zur Verfügung stehenden Zytostatica keine Bedeutung in Hinsicht objektiver Beeinflußung beizumessen ist, obwohl NIEMEYER Remissionen am Primärtumor mit Verlangsamung des Wachstums und Besserung des Allgemeinzustandes beschrieb. Die folgenden zwei Fälle sollen uns auf die Wirkungslosigkeit der Zytostatica hinweisen.

Im Oktober 1961 kam der 72jährige Patient J.F. mit einem Stimmbandcarcinom (nichtverhornendes Plattenepithel) in reduziertem Allgemein- und Ernährungszustand zur Aufnahme. Am 30.10. führten wir eine Halbseitenexstirpation nach HAUTANT durch und verabreichten dann täglich 3 mal 1 Kapsel Trenimon zu 0,5 mg bis insgesamt 7,5 mg . Der Zustand des Patienten besserte sich, das Gewicht stieg an, die Verträglichkeit erwies sich als gut. Fünf Tage nach Therapiebeginn fielen die Leukozyten und erreichten am 18. Tag mit 2.000 ihren tiefsten Punkt. Unter Bluttransfusion und Polybion stiegen sie rasch wieder auf Normalwerte an. Am 5.12.62 kam der Patient wegen eines ausgedehnten Recidives in unsere Klinik.

Die 52jährige Patientin W.A. kam wegen eines Recidivs einer Struma maligna mit starker Atemnot in unsere Klinik. Der Tumor war in den Larynx eingebrochen, hatte die Carotis fest ummauert und es fanden sich ausgedehnte regionale Metastasen. Nachdem bereits zwei Röntgenserien vorausgegangen waren und uns der Allgemeinzustand für eine Operation zu schlecht war, entschlossen wir uns zu einer zytostatischen Therapie. Wir verabfolgten jeden zweiten Tag eine Ampulle Trenimon zu 0,2 mg i.v. Anfänglich bekam es der Patientin verhältnismäßig gut, der Appetit hatte zugenommen und die Patientin fühlte sich im ganzen nicht schlecht. Unter unserer weiteren Therapie kam es zu einer ausgeprägten Appetitlosigkeit, der Tumor aber wuchs währenddessen ständig weiter. Die Patientin verfiel immer mehr, so daß wir Trenimon schließlich wegen seiner Wirkungslosigkeit absetzten. Unter Anstieg der Leukozytenwerte verstarb die Patientin schließlich.

Die Medikation erfolgte, abgesehen von zwei Sonderverfahren, auf die ich anschließend etwas näher eingehen möchte, oral oder i.v. Um lokal höhere Dosen an den Tumor zu bringen und um andere Organe mehr zu schonen, gaben wir in zwei Fällen Trenimon in die das Gebiet versorgende Arterie direkt.

Die 45jährige Patientin M.J. kam am 24.10.61 wegen eines Recidives eines nichtverhornenden Plattenepithelcarcinoms im Nasenrachenraum in gutem Allgemein- und Ernährungszustand zur Aufnahme. 1961 war der Tumor mit Röntgenstrahlen zum Einschmelzen gebracht worden. Sechs Monate später kam es erneut zu einem Recidiv, welches abermals auf eine Radiatio gut ansprach. Als sie am

24.10.62 erneut wegen eines Recidives mit starker Kieferklemme und reduziertem Allgemeinzustand zur Aufnahme kam, führten wir eine intraarterielle Trenimonbehandlung in die Arteria carotis durch. Wir begannen am 2.11.62 mit 0,2 mg i.a.: es zeigte sich keine Reaktion am Tumor.

5.11.62: 0,2 mg i.a.: Schmerzmittel konnten reduziert werden, ödematöse Schwellung um den Hals, lokale Schmerzzustände, Blutbild normal.

10.11. : 0,2 mg: Halsschwellung zurückgegangen.

13.11. : Haarausfall der rechten Kopfhälfte, gutes Allgemeinbefinden, Kieferklemme zurückgegangen, geringe Halsbeschwerden, Tumor wenig kleiner geworden.

3.12. : Patientin konnte in gutem Allgemein- und Ernährungszustand nach Hause entlassen werden, geringe Gewichtszunahme.

10.1.63: Patientin kam erneut in reduziertem Allgemeinzustand und starker Kieferklemme zur Aufnahme. Da von einer erneuten zytostatischen Therapie keine Wirkung zu erwarten war, führten wir eine Radiatio durch, was zu einer Remission führte.

11.10. : Patientin kam erneut in moribundem Zustand und mit ausgedehntem Recidiv zur Aufnahme.

In drei anderen Fällen wandten wir das Zytostaticum lokal an, um am Ort eine höchstmögliche Konzentration, bei geringstmöglicher Allgemeinwirkung auf den Organismus, zu kommen.

Dazu ein Fall:

Der 59jährige Patient Sch.O. kam mit einem Recidiv eines wenig differenzierten Plattenepithelcarcinoms im Larynx

und ausgedehnten Metastasen in den regionalen Ausbreitungsgebieten in unsere Klinik. 1958 war eine Bestrahlung durchgeführt worden, wodurch der Tumor und die Metastasen völlig zur Einschmelzung kamen. Am 5.3.59 suchte uns der Patient erneut wegen eines Recidives auf. Da der Patient die Operation ablehnte, wurde bestrahlt, worauf der Tumor wieder gut ansprach. Unter einer Radiatio war ein neuerliches Recidiv am 2.3.60 weicher geworden und wenig eingeschmolzen. Als der Patient am 1.9.60 erneut wegen eines ausgedehnten Recidives zu uns kam, führten wir eine intratumorale Behandlung mit Trenimon durch.

2.9.60 : 1 mg Trenimon intratumoral.

6.9.60 : 2 mg: keine Reaktion am Tumor.

9.9.60 : 3 mg: starke Schmerzen, Leukozyten 4.600.

14.9.60 : 3 mg: Leukozyten sanken stark ab, Bluttransfusion, worauf sie sich bald wieder erholten.

26.9.60 : 5 mg: Übelkeit, Brechreiz, Ödembildung, Hypoglossusschwäche, Appetitlosigkeit, Tumor erscheint weicher; Nekrosen um Injektionsstelle.

13.10.60: und Zytostaticum abgesetzt.

Der Patient bedurfte während der ganzen Zeit Analgetica, das Gewicht war leicht angestiegen, es kam zu ausgedehnten Nekrosen um das Injektionsdepot, während am Rand der Tumor ständig weiter wuchs. Da sich das Befinden nicht wesentlich besserte, im Gegenteil das Wachstum ungehemmt weiterging, setzten wir Trenimon ab.

In einem anderen Fall konnten wir kurzzeitig den teilweisen Rückgang eines Nasenrachenraumtumors und seiner Metastasen

bei lokaler Umspritzung mit E 39 erkennen. Es kam jedoch sehr bald zum Wiederwachsen des Tumors, ohne erneut auf eine zytostatische Therapie anzusprechen. Aus diesen Beobachtungen ergibt sich für uns die Folgerung, daß selbst hohe Dosen, direkt an das Malignom gebracht, nicht entscheidend in den progredienten Verlauf eingreifen können. Im Gegensatz dazu Tumoren anderer Fachgebiete, bei denen MEYTHALER, HEILMANN, u.a. gute Ergebnisse bei lokaler Anwendung sahen.

Tumoren des lymphatischen Systems und seines Reticulums finden wir besonders häufig in Gegenden von Ansammlung lymphatischen Gewebes, in unserem Fachgebiet vornehmlich an den Tonsillen und im Nasenrachenraum. Ihre Entwicklung erfolgt langsam und nahezu symptomlos, und erst aufgetretene Metastasen, bei oft kaum auffindbarem Primärtumor bringen den Patienten zum Arzt. In unserem Krankengut handelt es sich vorzugsweise um Retothelsarkome, bei Patienten in mittlerem und höherem Alter. Aus der Kenntnis heraus, daß unreifzellige Malignome und Tumoren des lymphatischen Systems im allgemeinen gut auf eine Radiatio ansprechen, führten wir primär alle Patienten der Bestrahlung mit schnellen Elektronen zu. Bei fast allen kam es zur Einschmelzung des Tumors und seiner regionalen Metastasen, wir konnten aber bei genügend langer Beobachtung, abgesehen von einem Schminketumor im Nasenrachenraum eines Jugendlichen, der völlig zur Abheilung kam, innerhalb einer Latenzzeit von zwei bis elf, im Durchschnitt 6,1 Monaten das Auftreten eines lokalen Recidives nicht verhindern. Sprach der Tumor nicht wesentlich auf die Radiatio an oder hatte er sich gut abgekapselt, war das Alter des Patienten nicht zu hoch, dann gingen wir ihn unter Verwendung der Elektrokaustik operativ an. Wir bevorzugten die Elektresektion, weil damit schnell und sicher ein Verschuß

der ableitenden Gefäße geschaffen wird und weitgehend eine Ausschwemmung maligner Zellen vermieden werden kann. Ein aufgetretenes Recidiv führten wir einer erneuten Radiatio zu oder, falls dieses nicht mehr ansprach, gaben wir dem Patienten jetzt Trenimon. Wir konnten manchmal das Einschmelzen des Tumorknotens und eine Besserung des subjektiven Allgemeinbefindens unter leichtem Absinken der Leukozytenwerte beobachten, ohne damit jedoch das Auftreten von Recidiven verhindern zu können. Dazu ein Fall:

Der 62jährige Patient M.W. kam mit einem Retothelsarkom im Nasenrachenraum 1960 zur Aufnahme. Auf die Röntgentherapie von insgesamt 9.500 R mit Betatronen war der Tumor völlig eingeschmolzen und die Metastasen hatten sich gänzlich zurückgebildet. 1961 kam der Patient wegen eines Recidivs mit ausgedehnter Lymphknotenschwellung und einem Blutbild, in dem acht Eosinophile besonders auffielen. Der Tumor hatte sich in den Bereich des Meso- und Hypopharynx ausgedehnt. Innerhalb von vier Wochen gaben wir insgesamt 21,5 mg Trenimon. Nach fünfzehntägiger Behandlung zeigten der Tumor und seine Metastasen Einschmelzungstendenz. Die Leukozyten hielten sich im Bereich der Norm. Unter einer Dosis von 2 mal 1 Kapsel pro Woche begann der Tumor erneut zu wachsen. Es hat den Anschein, als sei eine Resistenz gegenüber Zytostatica eingetreten, und erst auf eine erneute Radiatio bildete sich der Tumor wieder zurück.

Bei einem anderen 67jährigen Patienten mit einem Retothelsarkom im Nasenrachenraum kam es unter der Behandlung mit Trenimon zu einer Generalisierung in sämtliche periphere

Lymphknoten und schließlich zur Hemiplegie, woran der Patient verstarb.

Aus diesen Ergebnissen sehen wir, in Übereinstimmung mit Beobachtungen anderer Autoren, daß die heute zur Verfügung stehenden Zytostatica noch nicht in der Lage sind, in den Verlauf des Tumorwachstums entscheidend einzugreifen, ja, sie vermochten nicht einmal eine Generalisierung zu verhindern. Unsere Ergebnisse stehen damit in einem gewissen Gegensatz zu Angaben anderer Autoren wie SCHROER, LOZERON, RUDULIER u.a., die eine gute Wirkung bis völlige Rückbildung bei Tumoren des lymphatischen Systems beschrieben. Da wir mit der Bestrahlung bessere und dauerhaftere Erfolge erzielen, behandeln wir heute den Primärtumor, seine Metastasen sowie aufgetretene Recidive fast ausschließlich mit Röntgenstrahlen.

Wie jede Chemotherapie in der Medizin, steht und fällt die Wirkung eines Medikamentes mit der Dosierung. Stoffe, wie die Zytostatica, die in der Lage sind, derartig in die Vitalität einer Zelle einzugreifen, sind keine indifferenten Mittel mehr und bedürfen deshalb einer genauen Dosierung. Die Stärke der Wirkung auf die Tumorzelle ist eine Funktion von Konzentration und Zeit am Wirkungsort, wobei der Steilheit des Blutspiegelanstieges, dem erreichten Plateau des Wirkspiegels, eine große Bedeutung zukommt. Der chemotherapeutische Index ergibt sich aus dem Quotienten von Tumoreffektivität zu Verträglichkeit. Er ist keineswegs für jeden Tumor konstant, sondern ändert sich von Individuum zu Individuum, von Tumor zu Tumor, also eine individuelle Sensibi-

lität von Tumor und Tumorträger, so daß es unmöglich ist, einen allgemeingültigen Dosierungsplan aufzustellen. Im großen und ganzen kann man nach Tierversuchen von DUCKREY sagen:

- 1.) Kleine Mengen wirken hemmend auf das Tumorstadium, also onkostatisch.
- 2.) Größere Mengen wirken tumorrückbildend, also onkotoxisch.
- 3.) Größte Mengen zellvernichtend, also onkozytisch (sie ist das Ziel der Chemotherapie mit Zytostatika).

Punkt 1. und 2. werden auch als therapeutische, Punkt 3. als kurative Wirkung bezeichnet.

Bei der Anwendung von Zytostatika müssen aber einige Punkte beobachtet werden:

- 1.) Eine hohe Dosierung hat frühzeitig eine toxische Wirkung auf Blutbild und Allgemeinverträglichkeit zur Folge. Sie ist jedoch notwendig, um eine genügend große Konzentration an den Tumor zu bringen.
- 2.) Eine zu niedrige und verzettelte Dosierung beschwört die Gefahr einer unkontrollierbaren Kumulation herauf. Im Gegenteil leistet sie nur der Resistenzbildung Vorschub, die empirisch nach ca. vier bis acht Wochen zu erwarten ist. Darin ist vielleicht der Grund zu suchen, weshalb manche Tumorrezidive nicht mehr auf eine erneute Therapie ansprechen,

oder ein Tumor trotz längerer Gabe von Zytostatica ständig weiter wächst. Manche Autoren sehen den Grund dieser Resistenz in einer induktiven Mehrbildung von Folsäure.

Allgemein gesagt gilt: Je mehr wir uns mit der therapeutischen Dosis dem toxischen Bereich nähern, um so wichtiger ist es, die therapeutische Dosis nur im Zusammenhang mit der Dosis tox. bzw. letalis zu sehen.

In der Literatur herrschen sich widersprechende Meinungen über Art der Applikation und Dosierung. DUCKREY u. andere glauben, mit einer Stoßtherapie in höchsten Dosen, langen Intervallen und anschließenden Sicherheitskuren in mehrwöchigem und dann monatlichem Abstand den Tumor günstig beeinflussen zu können. Auch wir haben in den ersten Jahren mit hohen Dosen begonnen und damit viele Nebenwirkungen in Kauf genommen. Aber bei keinem unserer Patienten konnten wir beweisend eine onkotoxische bzw. onkozyde Wirkung auf den Tumor nachweisen. Eine Ausnahme bildet vielleicht folgender Fall:

Die 46jährige Patientin Z.R. kam in reduziertem Allgemeinzustand wegen eines ausgedehnten Oberkiefercarcinoms (Plattenepithel). Am 5.3.64 wurde eine ausgedehnte Oberkieferresektion durchgeführt. Da wir der Meinung waren, evtl. nicht alle tumoröse Gewebe entfernt zu haben und uns der Allgemeinzustand zu schlecht erschien um eine Bestrahlung durchzuführen, begannen

wir am 6.3.64 mit einer Trenimonbehandlung von 0,2 mg i.v. Im ganzen applizierten wir dreiundzwanzig Ampullen mit einer Gesamtdosis von 4,6 mg. Der Allgemeinzustand der Patientin besserte sich zusehends und das Gewicht stieg an. Sechs Tage nach Beginn der Behandlung sanken die Leukozyten auf 2.300 (wobei sieben Eosinophile besonders auffielen), die Erythrozyten auf 3,6 Mill. ab. Siebzehn Tage später erreichten die Leukozyten mit 1.550 ihr Minimum, so daß wir Trenimon vorübergehend absetzten. Durch eine Bluttransfusion und Polybion erholte sich die Leukopoese rasch wieder. Eine ausgeprägte Appetitlosigkeit quälte die Patientin besonders, die Senkung nahm wieder normale Werte an und eine Probeexcision am 27.10.64 zeigte eine unspezifische Entzündung, für Lymphknotenmetastasen war kein Anhalt gegeben.

Ganz allgemein richten wir die Dosierung der Zytostatica, ob primär angewandt oder als Zusatztherapie, wenn alle anderen Möglichkeiten erschöpft waren, nach:

- 1.) Art des Tumors,
- 2.) Allgemeinzustand und Alter des Patienten,
- 3.) Blutbild,
- 4.) Knochenmarkfunktion,
- 5.) Stadium der Krankheit,
- 6.) vorausgegangenen therapeutischen Eingriffen.

Um zu einer Aussage über die Wirkung des Zytostaticums zu gelangen, beurteilten wir unseren Therapieerfolg nach:

- 1.) Verkleinerung und Weicherwerden des Tumors,
- 2.) Verkleinerung der Metastasen,
- 3.) subjektiver Besserung.

Wie nahezu jede Chemotherapie in der Medizin, so sind auch die Zytostatica mit einer Reihe schwerwiegender, ja geradezu lebensgefährlicher Nebenwirkungen behaftet. Ein Mittel, daß in der Lage ist, vitale Zellen zu schädigen und so entscheidend in den Stoffwechsel einzugreifen, kann kein indifferentes Mittel sein und bedarf genauer Indikation, Dosierung und Überwachung des Patienten. Die Chemotherapie maligner Tumoren und Systemerkrankungen stößt infolge subjektiver Unverträglichkeitserscheinungen und toxischer Nebenwirkungen auf große Schwierigkeiten. Die relativ geringe therapeutische Breite macht eine Dosierung unmöglich, die ausreicht um Tumorzellen zu vernichten, so daß unabhängig von der Wirkung die Dosis in der Regel durch die Nebenerscheinungen begrenzt ist, da die zur Verfügung stehenden Zytostatica noch zu wenig selektiv auf eine Schädigung der Tumorzelle beschränkt sind. Der einzige wirkliche Fortschritt, den man in der Entwicklung der letzten Jahre erreichte, war, durch eine bessere Verträglichkeit eine höhere Dosierung zu ermöglichen, deren Entwicklung 1952 DUCKREY mit dem Transport-Wirkformprinzip begann. Entscheidend für die Nebenwirkungen ist nicht nur die Höhe der Dosierung, die Dauer, sondern ebenso wichtig erscheint uns die Ausgangs-

lage des Organismus und Knochenmarkes. So reagieren z.B. kachektische oder bestrahlte Patienten früher und stärker mit Nebenwirkungen als Personen in gutem Allgemeinzustand. Die wesentlichsten und gefürchtesten Nebenerscheinungen sind die auf alle drei haemopoetischen Zellsysteme, also auf das Knochenmark, bedingt durch eine vorzugsweise Wirkung auf alles schnell regenerierende und proliferierende Gewebe, dem sogenannten Mausergewebe.

Man sieht im Mark eine Irritationsphase, die in eine Myeloptise und bei Heilung in eine Regeneration und Normalisierung des Markes übergeht. In dieser Irritationsphase findet sich in der

- 1.) Leukopoese: eine Verminderung der Mitosen, Verlängerung der Mitosendauer, Reifestörungen.
- 2.) Erythropoese: Verminderung und Verlängerung der Mitosen.
- 3.) Absinken der Thrombozyten, wobei wir in keinem Fall das Auftreten einer haemorrhagischen Diatase nachweisen konnten.

Das Mark als Ganzes betrachtet, zeigte eine Verminderung der Gesamtzellzahl mit einer Lipomatose, deren Ursache wohl in einer Ferment- und Stoffwechselerkrankung liegt. Den frühesten und stärksten Einfluß erfährt die Leukopoese, mit mehr oder weniger starkem Absinken der Leukozyten im peripheren Blutbild, das bis zur Agranulozytose führen kann. Weit weniger und seltener betroffen ist die Thrombo- und Erythropoese, die viel später und dann auch nur geringer abfallen. Das Ausmaß und der Zeitpunkt des Absinkens ist ab-

hängig von Höhe und Dauer der Gabe und nicht zuletzt vom Zustand des Patienten und der Funktion seines Markes. So sinken die Leukozyten und hier besonders die granulierten Neutrophilen und die Lymphozyten besonders frühzeitig ab, ja man kann sogar am Zeitpunkt und Grad des Sturzes das Einsetzen der therapeutischen Wirkung ablesen. Diese Erscheinung machen wir uns deshalb heute als Maßstab zu nutze. Wir geben ein Zytostaticum so hoch und so lange, bis die Leukozyten abfallende Tendenz zeigen und setzen dann mit der Therapie aus, bzw. reduzieren die tägliche Menge. Meist erholt sich die Myelopoese rasch von selbst, oder wir geben eine Bluttransfusion kombiniert mit Polybion. Bei sechs unserer Patienten, besonders solchen in stark reduziertem und moribundem Zustand konnten wir beobachten, daß die Leukozyten unter Trenimon anstelle abzufallen, anstiegen. Bemerkenswert ist, daß die Patienten alle innerhalb kurzer Zeit unter weiterem Leukoanstieg ad exitum kamen. Daß die Zytostatica nicht nur auf das Mark, sondern auch auf anderes proliferierende Gewebe einen Einfluß haben, zeigen z.B. der Haarausfall und die trophischen Störungen an den Nägeln. Der Haarausfall erwies sich nach wenigen Wochen voll reversibel. Wundheilungsstörungen in Form von verzögerter Wundheilung konnten wir an unserem Krankengut nicht beobachten. Zu Hypopharynx fisteln kam es bei zwei unserer Patienten und zwar dann, als wir prae- und sofort postoperativ Zytostatica hoch dosiert gaben. In Übereinstimmung mit Berichten aus der Literatur kam es in einem sehr hohen Prozentsatz der Patienten früher oder später zu Unverträglichkeitsreaktionen in Form von Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und die Appetitlosigkeit war meist das allererste Anzeichen einer Nebenwirkung. Bei zwei Patienten verschlechterte sich der

Allgemeinzustand so stark, daß wir nach kurzer Zeit gezwungen waren Trenimon völlig abzusetzen, während bei anderen Patienten eine Reduzierung bzw. ein vorübergehendes Aussetzen der Therapie genügte.

Anderer Art waren die Nebenwirkungen bei arterieller Perfusion: Es kam zum Erbrechen, Übelkeit, Appetitlosigkeit, ödematöser Schwellung und Haarausfall der korrespondierenden Kopfhälfte. In der Literatur beschriebene Gangrän, Thrombosen, Fisteln und Nervenausfälle konnten wir nicht beobachten.

Über die Frage, ob die antineoplastischen Substanzen zu einer Verminderung der allgemeinen Abwehr führen, herrschen noch sich widersprechende Meinungen. Bekannt ist, daß die Zytostatica zur Hemmung des Milzretikulums und damit zur Verminderung der Plasmazellen führen, was eine verringerte Antikörperbildung zur Folge hat. Bei drei Patienten beobachteten wir das Auftreten von Lungenabszessen, die nicht in der Einzahl blieben, sondern sich nahezu symptomlos vermehrten. Die Reaktion des Körpers war keineswegs die eines gesunden, nicht mit Zytostatic behandelten Organismus. Die Abszesse entwickelten sich zum Teil so symptomlos, daß man der Meinung sein könnte, daß die allgemeine Abwehrkraft so geschwächt ist, daß der Körper nicht mehr auf einen entzündlichen Reiz hin entsprechend zu reagieren vermag.

Die Nebenwirkungen lassen sich in verschiedene Gruppen zusammenfassen:

1.) Wirkung auf Magen- Darmkanal:

Anorexie,
Übelkeit,
Appetitlosigkeit,
Erbrechen,
Stomatitis,
Diarrhoe, als Folge einer Gastroenteritis.

2.) Wirkung auf Kreislauf:

Schock,
Tachycardie,
arterielle Hypotension,
Intimaschäden.

3.) Wirkung auf Leber und ableitende Harnwege:

Leberschädigung, wenn vorher ein Leberschaden bestand (Fibrose),
tubuläre Schädigung durch Uratausfällung,
hämorrhagische Zystitis, Ulcerationen, Nekrosen
durch lokalen Effekt.

4.) Wirkung auf Keimdrüsen:

Sterilität,
Auswirkung auf die Frucht in Form von Mißbildungen, wenn in den ersten Monaten gegeben.

5.) Blutbild:

Verminderte Leuko- Ery-Thrombopoese.

6.) Sonstiges:

Ekzeme,
trophische Nagelstörungen,
Haarausfall,
Juckreiz,
Gesichtsödem,
Intoxication durch Tumorzerfall,
Pigmentstörung,
Schwächung der körpereigenen Abwehr.

Werden Zytostatica und Röntgentherapie gleichzeitig bzw. nacheinander angewandt, dann muß man sich nicht nur die Summation des therapeutischen Effektes, sondern noch viel mehr die starke Kummulation der Nebenwirkungen vor Augen halten. Nach unseren eigenen Erfahrungen und nach Angaben aus der Literatur ist es vorteilhafter und verträglicher, die zytostatische Therapie nach der Radiatio zu beginnen, denn eine gleichzeitige Behandlung macht es dem Röntgenologen oft unmöglich, eine genügend hohe therapeutische Dosis an den Tumor zu bringen, so daß oft die Bestrahlung vorzeitig wegen der zu starken allgemeinen Belastung abgebrochen werden mußte.

Die Kenntnis über die mannigfaltigen und oft lebensbedrohenden Nebenerscheinungen legen dem Arzt eine große Verantwortung auf, und er muß sowohl Indikation als auch Dosierung genau abwägen und seine Patienten unter laufender Kontrolle halten, um vor unliebsamen Überraschungen bewahrt zu bleiben.

Wenn wir unser Krankengut überblicken, dann kann man sagen, daß bis heute eine Heilung maligner Geschwülste im HNO-Bereich nur durch einen radikalen operativen Eingriff, oder in den seltensten Fällen durch Strahlen alleine zu erreichen ist. Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist somit die totale Entfernung des Primärtumors und seiner regionalen Metastasen. Die günstige postoperative Strahlenapplikation ist zwar zur Prophylaxe von Lokalrecidiven gut geeignet, hat aber keinen Einfluß auf die durch den operativen Eingriff provozierte Zellaussaat. Diese Lücke suchten wir anfänglich durch Operieren unter "zytostatischem Schutz" zu schließen.

Wir sind nach unseren Erfahrungen noch weit davon entfernt, die haematogen ausgeschwemmten Zellen, wie es K.H.SCHMID im Tierversuch mit Brown - Pearce Carcinomzellen zeigen konnte, durch Zytostatica zu zerstören. Die von uns in den ersten Jahren durchgeführte hochdosierte Anfangstherapie brachte bei inoperablen Tumoren außer erheblichen Nebenwirkungen keine therapeutischen Erfolge. Das Tumorstadium, besonders das der soliden Reihe, zeigte abgesehen von einem Retothelsarkom im Nasenrachenraum, bei welchem es kurzzeitig zum Wachstumsstillstand kam, keinen Erfolg. Der angeführte Fall eines nicht sicher operativ entfernten Oberkiefercarcinoms, welches mit Zytostatica nachbehandelt wurde und bei dem es innerhalb neunmonatiger Beobachtungszeit noch nicht zum Recidiv kam, möchten wir nicht als Beweis für die Wirkung der antineoplastischen Substanzen heranziehen, da es doch möglich wäre, daß der Tumor radikal entfernt werden konnte und wir ja wissen, daß es keineswegs zum Angehen zirkulierender Carcinomzellen kommen muß. Die ganze Ohnmacht der antineoplastischen Substanzen zeigt sich bei der Patientin A.W., bei der es trotz hoher Dosen von Trenimon unter unseren Augen zum progredienten Wachstum der Tumorknoten und zum zunehmenden allgemeinen Verfall kam. Aus diesem Grund sind wir ebenso wie andere Autoren wieder zu einer niedriger dosierten Dauertherapie zurückgekehrt. Trotz Stoß- und Dauertherapie konnte das postoperative Auftreten von Recidiven nicht verhindert werden, so daß sich die Frage von selbst beantwortet, ob eine chemotherapeutische Recidivprophylaxe mit den zur Verfügung stehenden Medikamenten in unserem Fachgebiet überhaupt möglich ist. Wir sind der Meinung, daß dies heute noch nicht der Fall ist. Die in der Literatur angeführten guten Erfolge

bei unreifzelligen und Tumoren des lymphatischen Systems, können wir in keinem der von uns beobachteten Fälle bestätigen. Es kam in wenigen Fällen zu einer vorübergehenden Einschmelzung, aber nie zum Stillstand des progredienten Krankheitsverlaufes. Die Tatsache, daß es selbst unter unserer zytostatischen Therapie zur Generalisierung eines Lymphosarkoms kam, läßt es uns als gerechtfertigt erscheinen, die Chemotherapie völlig an den Schluß jeder Behandlungsmöglichkeit zu stellen. Heute sind wir der Ansicht, daß ein alleiniger Versuch mit antineoplastischen Substanzen nur dann gerechtfertigt ist, wenn jede andere antitumoröse Therapie zur Anwendung gelangte und versagte. Aus diesem Grund setzen wir den radikalen operativen Eingriff und die röntgenologische Nachbestrahlung an den Anfang jedes Behandlungsplanes und benutzen die Chemotherapie als Zusatz, oder dann alleine, wenn die Malignome von vornherein inoperabel sind und der Allgemeinzustand und das Alter des Patienten eine Operation, bzw. eine Radiatio nicht gestatten. Beim Überblicken unserer Erfolge kann man also sagen, daß, wenn Operation und Bestrahlung keinen Erfolg bringen, auch von den antineoplastischen Substanzen keine Heilung zu erwarten ist.

Trotz aller Mißerfolge verwerfen wir jedoch die Zytostatica nicht vollständig, wenn ihnen auch nur mehr oder weniger eine palliative Bedeutung beizumessen ist. So konnten wir unter unserer Therapie zwar keine objektiven Zeichen des Tumorrückganges, aber doch vorübergehend das subjektive Gefühl der Besserung hervorrufen. Bei einem Teil der Patienten konnte der Bedarf an Analgetica reduziert werden, bei anderen kam es vorübergehend zu einer Appetitzunahme mit

Gewichtsanstieg, bald jedoch gefolgt von ausgeprägter Appetitlosigkeit. Die Verträglichkeit von Endoxan und Trenimon erwies sich uns als gut. Wir kommen nach unserer Erfahrung zu dem Ergebnis, daß man, falls sich trotz anfänglicher hoher Dosierung keine Reaktion am Tumor zeigt mit einer weiteren Gabe vorsichtig sein sollte, um nicht durch eine Schädigung der körpereigenen Abwehr mehr zu schaden als zu nützen. Die hochdosierte Anfangstherapie erwies sich uns nicht als Vorteil gegenüber einer niedrig dosierten Dauerbehandlung. Die Art und Schwere der Nebenwirkungen konnten wir durch eine genaue Dosierung und ständige Blutbildkontrollen in Grenzen halten, um keinen Kranken mehr zu schaden, als es ohnedies durch die Art seines Leidens bedingt ist. Ob wir eine hohe Anfangsdosierung, oder eine über längere Zeit durchgeführte Dauertherapie in niedriger Dosierung wählten, änderte nichts an dem tödlichen Verlauf des Leidens, so daß wir den Weg einschlugen, welcher dem Patienten die geringsten Beschwerden bereitete.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Neben der Chemie von Endoxan und Trenimon wurde auf deren sichtbare morphologische Folgen an der Zelle hingewiesen und welche Forderungen an ein Zytostaticum zu stellen sind erörtert. Endoxan und Trenimon kamen bei sechs- und sechzig Patienten mit histologisch verschiedenen Tumoren an den oberen Luftwegen zur Anwendung. Die grundsätzliche Bedeutung der totalen chirurgischen Entfernung des Primärtumors und seiner regionalen Lymphknoten erwies sich als ausschlaggebend für eine erfolgreiche Tumorbearbeitung. Eine Ausnahme machen dabei die Neoplasmen des lymphatischen Systems, die im allgemeinen gut auf eine Bestrahlung ansprechen und nur in wenigen Fällen operativ entfernt wurden. Die praeoperative Bestrahlung und das Operieren unter zytostatischem Schutz, haben wir auf Grund der Wirkungslosigkeit und der aufgetretenen Komplikationen z.B. Hypopharynx fisteln wieder verlassen. Bei soliden Tumoren konnte in keinem Fall der Nachweis der Wirksamkeit eines Zytostaticums erbracht werden. Die Beeinflussung von Tumoren des lymphatischen Systems und seiner Matrix war in wenigen Fällen nur vorübergehend und unter der Therapie konnte das Wachstum, bzw. die Generalisierung nicht verhindert werden. Die antineoplastischen Substanzen setzten wir deshalb alleine nur dann ein, wenn es keine andere Möglichkeit der Therapie mehr gab. Bei der arteriellen Perfusion und der lokalen Einspritzung in den Tumor zeigten

sich ebenfalls keine Erfolge. Die große Zahl der Nebenwirkungen wurde zusammengefaßt und auf ihr Ausmaß in Abhängigkeit von Dosierung, Zeit und Zustand des Patienten hingewiesen. Von einer hohen Anfangsdosierung sind wir zu einer niedrigen Langzeittherapie zurückgekehrt und weisen auf deren Gefahren hin. Die Frage der allgemeinen Abwehrschwäche wurde erörtert und auf das Ansteigen der Leukozytenwerte in einigen Fällen ante finem hingewiesen. Die gleichzeitige Anwendung von Radiatio und Chemotherapie erwies sich wegen ihrer kumulativen Wirkung, besonders auf das Knochenmark, als zu gefährlich für den Patienten. Eine Heilung ist nach unserer Erfahrung nur durch den operativen Eingriff kombiniert mit Bestrahlung und evtl. Chemotherapie zu erreichen, während den Zytostatica allein weitgehend nur palliative Bedeutung beizumessen ist.

Zum Schluß sei mir gestattet,

Herrn Prof. Dr. G. Theissing
für die Überlassung des Themas, für seine wertvolle
Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit sowie
für die Zurverfügungstellung der Einrichtungen und des
Materials seiner Klinik meinen verbindlichsten Dank aus-
sprechen.

Herrn Dr. med. J. Theissing danke ich für seine Hilfe
bei der Bearbeitung des Themas.

Literaturangabe

=====

1. ARNOLD: Strahlentherapie 119 (1962): 147-151
2. Aus der Broschüre der Bayer-Werke S. 28-39
3. ARNOLD, Borseaux, Brock: Arzneim. Forsch. 11, S.143-158, 1961
4. E.BAUMANN: Dtsche. med. Wochenschrift 14, S.659-662, 1959
5. BECKER, Haas: Fortschr. HNO-Heilkunde 6, S. 126, 1960
6. BROCK, Hohorst: Arzneim. Forschung 13 (1963): 1021-1031
7. BROCK: 2. inter. Symposium für Chemoth. Neapel 1961, 3(1963)45-68
8. BOLT, Ritzl, Toussaint: Klin.Wschr. 38 (1960): 71-74
9. BROCK u. Williams: Dtsche.med.Wochenschrift 83, S.453, 1958
10. CORONHO, Alpert: Clin.Res. 8 S.250, 1960
11. H.DUBOIS-Ferriere: Arzneim.Forsch. 11, S. 202-207, 1961
12. DUCKREY, Schmärl, Dischler: Dtsche.med.Wschr. 83, S.498, 1958
13. DUCKREY, Steinhoff, Nakajama:Dtsche.med.Wschr. 88 S.651, 1963
14. DUCKREY: Med. Klinik 56 (1961): 1421-1430
15. ECKMANN: Dtsche.med.Wschr. 81, S.188, 1956
16. H.GERHARTZ,D.Algenstaedt,I.Kessel: Internist 1 S. 278-292,1960
17. GROSS, Lambers: Dtsche med.Wschr. 83, S.458/453, 1958
18. E. HAAS: Z.Laryng.Rhinol. 41 S.23, 1962
19. HAAS: Z.Laryng.Rhinol. 41, S. 22-29, 1960
20. HAAS: Arzneim. Forschung 11, S.175-177/218-220, 1961
21. E.HAAS: Zschr.Laryng.Rhinol. 41 (1962) 24-27
22. HAAS: Z. Rhinolo.Laryngol. 38 (1958): 752-758
23. F.KLEIBEL: Med. Welt, Nr. 43, S. 2282-2285, 1962
24. J.KRETZ: Wien.med.Wochenschr. 41 , S.782-786, 1962
25. LAMARQUE, Romieu u.a.: Presse Med. 69 (1961): 2231
26. A. LINKE: Dtschemed. Wochenschr. 44, S.1928/1933-1936/1930-1931
27. LOZERON, Redulier: Praxis 50 S. 220,221 u. 223, 1961
28. MAYER-Rohn: Cytostatica S. 1318-1372

29. F. MEYTHALER, Heilmann, Weiler: Der Landarzt, H. 26, S. 1129-1134, 1960
30. MENGEL, Kelly: Cancer Res. 21 (1961): 1545-1550
31. NIEMEYER, Beckmann: Zschr. Laryng. 38, S. 361, 1961
32. OETTEL, Wilhelm: Dtsche. med. Wschr. 82, S. 1461, 1961
33. OBRECHT: Med. Klinik 48 S. 1961, 1962
34. J. PAUK, Machacek, Wolny: Med. Mschr. 16 (1962): 26-28
35. PHILIPS, Sternberg: Cancer Res. 21 (1961): 1577-1589
36. PLIESS, Fassbender: Arzneim. Forsch. 11 (1961): 179-187
37. J. PÜTTER: Zschr. Krebsforschung 4, S. 118-126, 1961
38. J. PÜTTER: Arzneim. Forschung 10, S. 8-10, 1960
39. J. RITTER, Bedacht: Zentralbl. f. HNO-Heilk. 63, S. 272, 1959
40. R. SCHNEIDER: Strahlentherapie 119, S. 104-110, 1962
41. SCHÄHL: Medizinische Klinik 1959, S. 1847-51
42. SCHMÄHL: Dtsch. med. Wschr. 88, S. 1463-1486, 1963
43. STEINHOFF: Bok Tschinkuk: Zschr. Krebsforschung 62, S. 112, 1957
44. STENDER, Strauch, Winter: Strahlentherapie 115, S. 175-186, 1961
45. STÖTTER: Wiener med. Wschr. 34, S. 539-545, 1961
46. SCHWAB: Zentralbl. f. HNO Nr. 77, S. 186, 1963
47. SCHWAB: Zentralbl. f. HNO Nr. 67, S. 218, 1960
48. SCHWAB: Z. Laryng. Rhinol. Nr. 43, S. 230, 1964
49. Vortrag von DUCKREY, GRUNDMANN, HEINZ anlässlich der ärztl. Fortbildung in Regensburg 1964
50. WOLF, Gerlich: Dtsche med. Wschr. 81, S. 806, 1956

L e b e n s l a u f

Am 16.9.1938 wurde ich, Manfred Weidenbecher als Sohn des Revierförsters Siegfried Weidenbecher und seiner Ehefrau Elfriede, geborene Bauersachs, in Sonneberg geboren. Durch Wiederverheiratung meiner Mutter übersiedelte ich nach Bamberg, wo ich 1949 in die Oberrealschule eintrat. 1958 legte ich das Abitur ab und begann im Herbst des gleichen Jahres mit dem Studium der Medizin an der Universität Erlangen, wo ich 1964 mit der Note sehr gut das Staatsexamen bestand. Seit Oktober 1964 bin ich als Medizinalassistent an der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität Erlangen tätig.



Buchdruck und Fotodruck: Ludwig Müller, Erlangen, Fahrstraße 5